

PATENT
IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of: **Fumiyasu HIRAI et al.**

Serial No.: **Not Yet Assigned**

Filed: **September 25, 2001**

For: **ADSORBENT, ADSORBING AND REMOVING PROCESS AND ADSORBER
FOR ENDOGENOUS CANNABINOID**



CLAIM FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119

#2

Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

September 25, 2001

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign application is hereby requested for the above-identified application, and the priority provided in 35 U.S.C. 119 is hereby claimed:

Japanese Appln. No. 2000-296436, filed on September 28, 2000

In support of this claim, the requisite certified copy of said original foreign application is filed herewith.

It is requested that the file of this application be marked to indicate that the applicants have complied with the requirements of 35 U.S.C. 119 and that the Patent and Trademark Office kindly acknowledge receipt of said certified copy.

In the event that any fees are due in connection with this paper, please charge our Deposit Account No. 01-2340.

Respectfully submitted,
ARMSTRONG, WESTERMAN, HATTORI
MCLELAND & NAUGHTON, LLP

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Donald W. Hanson".

Donald W. Hanson
Reg. No. 27,133

Atty. Docket No.: 011284
Suite 1000, 1725 K Street, N.W.
Washington, D.C. 20006
Tel: (202) 659-2930
Fax: (202) 887-0357
DWH/yap

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

JC879 U.S. PTO
09/961265
09/25/01

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年 9月28日

出 願 番 号

Application Number:

特願2000-296436

出 願 人

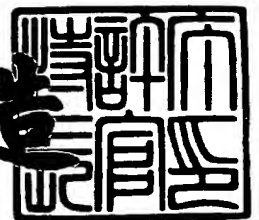
Applicant(s):

鐘淵化学工業株式会社

2001年 8月 3日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3067811

【書類名】 特許願

【整理番号】 OSK-4322

【提出日】 平成12年 9月28日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61M 1/36

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県尼崎市西昆陽 1 - 3 - 2 9 - 1 0 1

 【氏名】 平井 文康

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府摂津市烏飼西 5 - 5 - 3 5 - 2 0 9

 【氏名】 藤本 民治

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県高砂市高砂町栄町 3 7 3 - 9 0 1

 【氏名】 櫻井 裕士

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県神戸市須磨区東落合 3 - 2 8 - 3 3

 【氏名】 古吉 重雄

【特許出願人】

 【識別番号】 000000941

 【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社

 【代表者】 武田 正利

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 005027

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 内因性カンナビノイドの吸着材、吸着除去方法および吸着器

【特許請求の範囲】

【請求項1】 溶解度パラメータ δ が $12\left((\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}\right)$ 以下の物質を成分とする水不溶性材料からなる、内因性カンナビノイドの吸着材。

【請求項2】 溶解度パラメータ δ が $12\left((\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}\right)$ 以下の物質がスチレン-ジビニルベンゼン共重合体であることを特徴とする請求項1記載の吸着材。

【請求項3】 内因性カンナビノイドがアナンダマイドであることを特徴とする請求項1記載の吸着材。

【請求項4】 内因性カンナビノイドが2-アラキドノイルグリセロールであることを特徴とする請求項1記載の吸着材。

【請求項5】 請求項1から2に記載の吸着材と、内因性カンナビノイドを含有する液体を接触させる工程を包含する、内因性カンナビノイドの吸着除去方法。

【請求項6】 液体が体液であることを特徴とする請求項5記載の吸着除去方法。

【請求項7】 液の入口および出口を有しかつ、吸着材の容器外への流出防止手段を備えた容器内に、請求項1から2に記載の吸着材を充填してなる、内因性カンナビノイドの吸着器。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は体液より内因性カンナビノイドを吸着除去するための吸着材、これを用いた内因性カンナビノイドの吸着除去方法および内因性カンナビノイドの吸着器に関する。

【0002】

【従来の技術】

マリファナ（大麻）の生理作用の本体であるカンナビノイド類は幻覚や多幸感

などの精神作用を示すことが知られている。カンナビノイド受容体としては中枢神経系に発現している受容体（CB1）と末梢の免疫細胞に発現している受容体（CB2）が知られている。これらカンナビノイド受容体の内因性リガンド、すなわち生体内で生成されるリガンドのことを内因性カンナビノイドといい、内因性カンナビノイドとしてはアナンダマイドと2-アラキドノイルグリセロール（2-Arachidonoylglycerol：以下、2-AGと記す）が知られている。

【0003】

内因性カンナビノイドは種々の生理活性を有している。例えば（1）循環系に対して：血圧降下、徐脈（2）免疫系に対して：マクロファージにおけるNO産生抑制（3）中枢神経系に対して：記憶障害、痛覚の抑制（4）凝固線溶系に対して：内皮細胞アポトーシス誘導—といった様々な活性を有している。

【0004】

近年、リポポリサッカライド（Lipopolysaccharide：以下LPSと記す）刺激により、マクロファージでアナンダマイドが産生され、血小板において2-AGが産生されることが明らかとなり、さらにこれら産生された内因性カンナビノイドにより血圧低下が惹起されることが観察されている。また、敗血症性ショックなどにおける血圧低下が、マクロファージや血小板により産生された内因性カンナビノイドの寄与により生じている可能性も指摘されている。実際、敗血症性ショック患者の血中から高濃度の内因性カンナビノイドが検出されたとの報告もある。

【0005】

これらのことから、敗血症ショックなどにおける血圧低下に対し、患者体液中から内因性カンナビノイドを除去してやることによる治療法が期待されるが、内因性カンナビノイドを吸着除去する方法がこれまでなかったため、その方法が大いに望まれていた。Yin Wangらは抗生物質であるポリミキシンBを固定化した材料によりアナンダマイドの吸着が可能であることを報告している（FEBS Letters、470巻、151頁-155頁、2000年）。しかし、このような吸着材をえるためには多くの工程を経ねばならず、また抗生物質で

あるポリミキシンBは非常に高価である。したがってより安価な材料での、内因性カンナビノイドを吸着除去する方法が望まれている。

【0006】

本発明は前記のごとき問題点を解決するためになされたものである。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、体液中の内因性カンナビノイドを効率よく吸着除去しうる吸着材、前記吸着材を用いた体液中の内因性カンナビノイドの吸着除去方法および内因性カンナビノイド吸着器を提供することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、体液中の内因性カンナビノイドを効率よく吸着除去しうる吸着材について鋭意検討した。その結果、溶解度パラメータ δ が $12 \left((\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2} \right)$ 以下の物質を成分とする水不溶性材料からなる吸着材が体液中の内因性カンナビノイドを効率よく吸着除去しうることを見だし、本発明を完成した。

【0009】

すなわち、本発明は溶解度パラメータ δ が $12 \left((\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2} \right)$ 以下の物質を成分とする水不溶性材料からなる、内因性カンナビノイドの吸着材に関する。

【0010】

好適な実施態様においては、前記溶解度パラメータ δ が $12 \left((\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2} \right)$ 以下の物質はスチレンージビニルベンゼン共重合体である。

【0011】

好適な実施態様においては、前記内因性カンナビノイドはアナンダマイドである。

【0012】

好適な実施態様においては、前記内因性カンナビノイドは2-AGである。

【0013】

さらに本発明は、内因性カンナビノイドの吸着材と、内因性カンナビノイドを含有する液体を接触させる工程を包含する、内因性カンナビノイドの吸着除去方法に関する。

【 0 0 1 4 】

好適な実施態様においては、前記液体は体液である。

【 0 0 1 5 】

さらに本発明は、液の入口および出口を有しかつ、吸着材の容器外への流出防止手段を備えた容器内に、内因性カンナビノイドの吸着材を充填してなる内因性カンナビノイドの吸着器に関する。

【 0 0 1 6 】

【発明の実施の形態】

本発明における内因性カンナビノイドとは、カンナビノイド受容体の内因性リガンド、すなわち生体内で生成されるリガンドのことをいい、アナンダマイドと 2-A G がその代表的なものである。アナンダマイドの化学式は $C_{22}H_{37}NO_2$ で表され、分子量は 3 4 7. 5 であり、2-A G の化学式は $C_{23}H_{38}O_4$ で表され、分子量は 3 7 8. 5 である。

【 0 0 1 7 】

また本発明における体液とは、血液、血漿、血清、腹水、リンパ液、関節内液およびこれらからえられた分画成分、ならびにそのほかの生体由来の液体成分をいう。

【 0 0 1 8 】

本発明の吸着材は溶解度パラメータ δ が $12 \left((cal/cm^3)^{1/2} \right)$ 以下、好ましくは $11 \left((cal/cm^3)^{1/2} \right)$ 以下の水不溶性材料からなる。

【 0 0 1 9 】

ある物質の溶解度パラメーター δ とは、 $(\Delta E_v/V)^{1/2}$ で定義される量である。ここで、 ΔE_v はその物質のモル蒸発エネルギー、 V はその物質のモル体積である。 $\Delta E_v/V$ は物質の単位体積あたりの蒸発エネルギーで、凝集エネルギー密度とよばれる。高分子については、その繰り返し単位について求められるが、繰り返し単位についての分子構造が明確であるばあいには計算により溶解度パラ

メータ δ がえられる。溶質と溶媒の溶解度パラメータ δ が近いほど溶解抵抗は小さく、したがって溶解度パラメータ δ は溶解性の目安となる。また、溶解度パラメータ δ が小さいほど、その物質は非極性、疎水性であるといえる。種々の物質の溶解度パラメータについては、ジェイ・ブランドラップ (J. Brandrup) ら編集、ポリマーハンドブック第4版 (POLYMER HANDBOOK FOURTH EDITION) 中のVII-675ページから714ページに示されている。また同文献中に記載されているごとく、市販の高分子、すなわち繰り返し単位についての分子構造が不明確である場合には実験的に溶解度パラメータを求めることができる。すなわち、古典的な方法としては、溶解度パラメーターが既知である種々の溶媒に目的の高分子を溶解する溶媒試験 (Solubility testing) により求める方法が知られている。また、架橋した高分子については、溶解度パラメーターが既知である種々の溶媒に目的の高分子を浸した場合の膨潤の程度すなわち膨潤値 (Swelling value) から求める方法が知られており、スチレンジビニルベンゼン共重合体などについてはこの方法が適している。しかし、溶解度パラメータを求める方法についてはこれらに限定されるわけではない。

【0020】

溶解度パラメータ δ が $12 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$ 以下の物質としてはポリエチレン、ポリプロピレン、ポリメタクリル酸エステル、ポリアクリル酸エステル、ポリビニルクロライド、ポリスチレン、スチレンジビニルベンゼン共重合体、ナイロン6、ナイロン66、ポリテトラフルオロエチレン、ポリスルホン、ポリウレタンなどがあげられるが、これらに限定されるわけではない。

【0021】

本発明の吸着材における水不溶性材料とは、常温常圧で固体であり水に対する溶解度が極めて小さい材料であることを意味する。また、本発明における水不溶性材料は粒状、板状、繊維状、中空糸状等があるが形状は問わず、その大きさもとくに限定されない。

【0022】

これらの水不溶性材料は、適当な大きさの細孔を多数有する、すなわち多孔構

造を有する材料であることがより好ましい。多孔構造を有する材料とは、基礎高分子母体が微小球の凝集により 1 個の球状粒子を形成する際に微小球の集塊によって形成される空間（マクロポアー）を有する材料のばあいには当然であるが、基礎高分子母体を構成する 1 個の微小球内の核と核との集塊の間に形成される細孔を有する材料のばあい、あるいは三次元構造（高分子網目）を有する共重合体が親和性のある有機溶媒で膨潤された状態の時に存在する細孔（ミクロポアー）を有する材料のばあいも含まれる。

【 0 0 2 3 】

また吸着材の単位体積あたりの吸着能から考えて、多孔構造を有する水不溶性材料は、表面多孔性よりも全多孔性が好ましく、また空孔容積および比表面積は、吸着性が損なわれない程度に大きいことが好ましい。

【 0 0 2 4 】

またこのような多孔構造を有する水不溶性材料は、吸着対象の物質はある程度大きな確率で細孔内に侵入できることが好ましい。しかし、本発明の吸着材の吸着対象である内因性カンナビノイドは分子量が 3 0 0 ~ 4 0 0 程度と比較的小さいため多孔構造を有する水不溶性材料であれば充分侵入可能であるため制限無く用いることができる。

【 0 0 2 5 】

血液適合性向上等の目的で、内因性カンナビノイドの吸着能を損なわない程度に、これら材料への適当な側鎖やリガンドの導入、または親水性の材料による被覆などの処理をしても良い。側鎖やリガンドの例としては、水酸基、アミノ基を有するものがあげられ、親水性の材料の例としては、ヒドロキシエチルメタクリレートの重合体、セルロースなどがあげられるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 2 6 】

本発明による吸着材を用いて体液中より内因性カンナビノイドを吸着除去する方法には種々の方法がある。最も簡便な方法としては体液を取り出してバッグなどに貯留し、これに吸着材を混合して内因性カンナビノイドを吸着除去した後、吸着材を濾別して内因性カンナビノイドが除去された体液をえる方法がある。次

の方法は体液の入口と出口を有し、出口には体液は通過するが吸着材は通過しないフィルターを装着した容器に吸着材を充填し、これに体液を流す方法がある。いずれの方法も用いることができるが、後者の方法は操作も簡便であり、また体外循環回路に組み込むことにより患者の体液、とくに血液から効率よくオンラインで内因性カンナビノイドを除去することが可能であり、本発明の吸着材はこの方法に適している。

【 0 0 2 7 】

ここでいう体外循環回路では本発明の吸着材を単独で用いることもできるが、他の体外循環治療システムとの併用も可能である。併用の例としては、人工透析回路などがあげられ、透析療法との組み合わせに用いることもできる。

【 0 0 2 8 】

つぎに、前記内因性カンナビノイド吸着材を用いた本発明の内因性カンナビノイド吸着器を、一実施例の概略断面図である図 1 に基づき説明する。図 1 中、1 は液体の流入口、2 は液体の流出口、3 は本発明の内因性カンナビノイド吸着材、4 および 5 は液体および液体に含まれる成分は通過できるが前記内因性カンナビノイド吸着材は通過できないフィルター、6 はカラム、7 は内因性カンナビノイド吸着器である。しかしながら、内因性カンナビノイド吸着器はこのような具体例に限定されるものではなく、液の入口、出口を有し、かつ内因性カンナビノイド吸着材の容器外への流出防止具を備えた容器内に前記吸着材を充填したものであれば、どのようなものでもよい。

【 0 0 2 9 】

前記流出防止具には、メッシュ、不織布、綿栓などのフィルターがあげられる。また、容器の形状、材質、大きさにはとくに限定はないが、形状としては筒状容器が好ましい。容器の材質として好ましいのは耐滅菌性を有する素材であるが、具体的にはシリコンコートされたガラス、ポリプロピレン、塩化ビニール、ポリカーボネート、ポリサルフォン、ポリメチルペンテンなどが挙げられる。容器の容量は 5 0 ～ 1 5 0 0 m l で直径は 2 ～ 2 0 c m が好ましく、さらに容量は 1 0 0 ～ 8 0 0 m l で直径は 3 ～ 1 5 c m が好ましく、特に容量は 1 5 0 ～ 4 0 0 m l で直径は 4 ～ 1 0 c m が好ましい。

【 0 0 3 0 】

【実施例】

以下、実施例において本発明についてさらに詳細に述べるが、本発明は以下の実施例のみに限定されるものではない。

【 0 0 3 1 】

(実施例 1)

溶解度パラメータ δ が約 $9 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$ の物質であるスチレンージビニルベンゼン共重合体を成分とする水不溶性材料（ダイヤイオン HP-20：三菱化学株式会社製）を 0.2 ml とり、内因性カンナビノイドであるアナンダマイド（カルビオケムーノバビオケム社製）を 0.1 mg/ml の濃度になるよう添加した 50% エタノール／生理食塩液を 1.2 ml 加え、37℃で 2 時間振盪した。振盪後、上清を除いて生理食塩液で洗浄した後、95% エタノールを 1.2 ml 入れて吸着したアナンダマイドを溶出させた。その上清エタノールの 208 nm 付近の紫外線吸収を測定することによりアナンダマイド濃度を求め、吸着量を算出した。

【 0 0 3 2 】

(実施例 2)

溶解度パラメータ δ が約 $9 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$ の物質であるポリメタクリル酸エステルを成分とする水不溶性材料（アンバーライト XAD-8：オルガノ株式会社販売）を用い、実施例 1 と同様にアナンダマイド添加 50% エタノール／生理食塩液と振盪し、エタノールで溶出してアナンダマイド吸着量を算出した。

【 0 0 3 3 】

(実施例 3)

溶解度パラメータ δ が約 $10 \text{ (cal/cm}^3)^{1/2}$ の物質であるポリスルホンを成分とする水不溶性材料（鐘淵化学工業株式会社製血漿分離器サルフラックスに用いられている中空糸材料）を用い、実施例 1 と同様にアナンダマイド添加 50% エタノール／生理食塩液と振盪し、エタノールで溶出してアナンダマイド吸着量を算出した。

【0034】

(比較例1)

溶解度パラメータ δ 値が約16 ($(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$)の物質であるセルロースを成分とする水不溶性材料(セルロファインGC-200m:チッソ株式会社製)を用い、実施例1と同様にアナンダマイド添加50%エタノール/生理食塩液と振盪し、エタノールで溶出してアナンダマイド吸着量を算出した。

【0035】

(実施例4)

溶解度パラメータ δ が約9 ($(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$)の物質であるスチレンージビニルベンゼン共重合体を成分とする水不溶性材料(ダイヤイオン HP-20:三菱化学株式会社製)を0.2mlとり、内因性カンナビノイドである2-AG(カルビオケムーノバビオケム社製)を0.1mg/mlの濃度になるよう添加した50%エタノール/生理食塩液を1.2ml加え、37℃で2時間振盪した。振盪後、上清中を除いて生理食塩液で洗浄した後、95%エタノールを1.2ml入れて吸着した2-AGを溶出させた。その上清エタノールの208nm付近の紫外線吸収を測定することにより2-AG濃度を求め、吸着量を算出した。

【0036】

(実施例5)

溶解度パラメータ δ が約9 ($(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$)の物質であるポリメタクリル酸エステルを成分とする水不溶性材料(アンバーライト XAD-8:オルガノ株式会社販売)を用いて、実施例4と同様にヒト2-AG添加50%エタノール/生理食塩液と振盪し、エタノールで溶出して2-AG吸着量を算出した。

【0037】

(実施例6)

溶解度パラメータ δ が約10 ($(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$)の物質であるポリスルホンを成分とする水不溶性材料(鐘淵化学工業株式会社製血漿分離器サルフラックスに用いられている中空糸材料)を用いて、実施例4と同様にヒト2-AG添加50%エタノール/生理食塩液と振盪し、エタノールで溶出して2-AG吸着

量を算出した。

【0038】

(比較例2)

溶解度パラメータ δ 値が約16 ($(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$)の物質であるセルロースを成分とする水不溶性材料(セルロファインGC-200m:チッソ株式会社製)を用いて、実施例4と同様にヒト2-AG添加50%エタノール/生理食塩液と振盪し、エタノールで溶出して2-AG吸着量を算出した。

【0039】

【表1】

	アナンダマイド吸着量	吸着率
実施例1	574 $\mu\text{g}/\text{ml}$ -吸着材	95.7%
実施例2	563 $\mu\text{g}/\text{ml}$ -吸着材	93.8%
実施例3	422 $\mu\text{g}/\text{ml}$ -吸着材	70.3%
比較例1	5.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ -吸着材	0.9%

【0040】

【表2】

	2-AG吸着量	吸着率
実施例4	127 $\mu\text{g}/\text{ml}$ -吸着材	21.2%
実施例5	109 $\mu\text{g}/\text{ml}$ -吸着材	18.2%
実施例6	61.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ -吸着材	10.2%
比較例2	10.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ -吸着材	1.7%

【0041】

【発明の効果】

本発明の方法による溶解度パラメータ δ が12 ($(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$)以下の物質を成分とする水不溶性材料からなる吸着材を用いることで体液中の内因性カンナビノイドを効率よく吸着除去することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

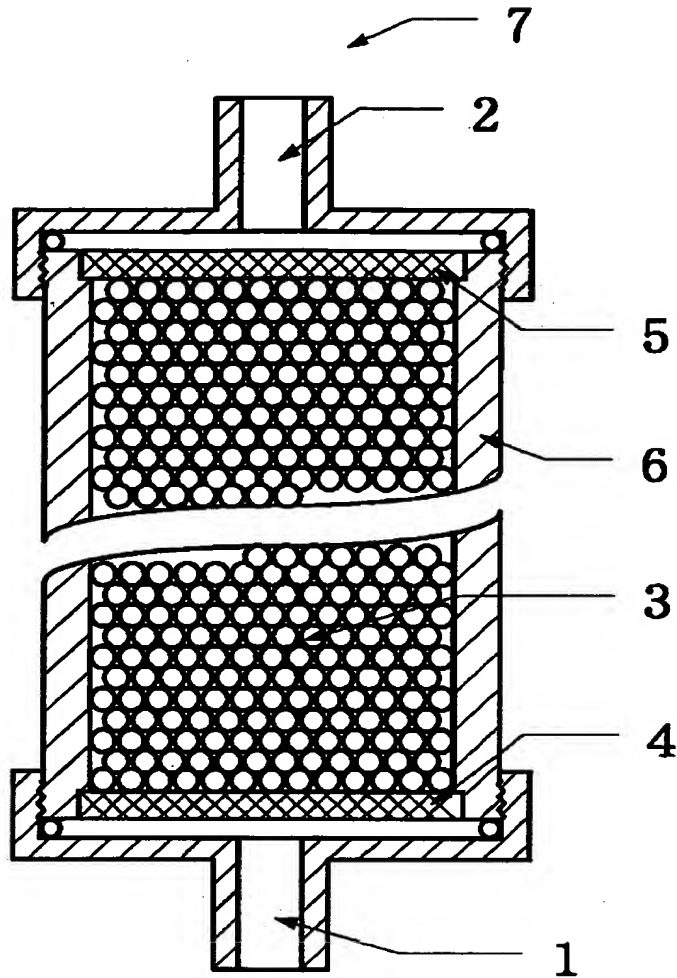
本発明の内因性カンナビノイド吸着器の一実施例の概略断面図である。

【符号の説明】

- 1 液体の流入口
- 2 液体の流出口
- 3 内因性カンナビノイド吸着材
- 4、5 液体および液体に含まれる成分は通過できるが前記内因性カンナビノ
イド吸着材は通過できないフィルター
- 6 カラム
- 7 内因性カンナビノイド吸着器

【書類名】 図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 液体中の内因性カンナビノイドを効率よく吸着除去することが可能な吸着材、ならびに吸着材により液体中の内因性カンナビノイドを除去する方法を提供すること。

【解決手段】 溶解度パラメータ δ が $12 \left((\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2} \right)$ 以下の物質を成分とする水不溶性材料からなる内因性カンナビノイドの吸着材をえる。この内因性カンナビノイド吸着材に内因性カンナビノイドを含有する液体を接触させることにより液体中の内因性カンナビノイドを効率よく吸着除去することができる。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 0 9 4 1]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 2 7 日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
氏 名	鐘淵化学工業株式会社